

S. Haas¹ · T. Jürgens¹ · B. Vatankhah¹ · S. Schwarz² · G. Schuierer³ · U. Bogdahn¹
 A. Steinbrecher¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg

²Institut für Pathologie der Universität Regensburg

³Institut für Neuroradiologie, Bezirksklinikum, Regensburg

Multiple Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet bei Arteriitis temporalis

Anamnese

Ein 73-jähriger Mann stellte sich wegen eines vor 1–2 Tagen aufgetretenen Schweregefühls des rechten Armes und verwaschener Sprache in unserer Klinik vor.

In den zwei Monaten zuvor hatte der Patient über heftigste, pulsierende Kopfschmerzen, Flimmersehen, eine Claudicatio masticatoria sowie allgemeine Abgeschlagenheit geklagt. Vier Wochen vor Aufnahme war bei dem Patienten in einer anderen Klinik eine Arteriitis temporalis klinisch und histologisch gesichert worden. Mit einer dort begonnenen Prednisolon-Therapie (100 mg/Tag) war der Patient klinisch wieder beschwerdefrei und die initial deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit kehrte in den Normbereich zurück, so dass eine sukzessive Reduktion der Kortisondosis auf zuletzt 30 mg/Tag Prednisolon erfolgte. Der Patient erhielt zusätzlich Clopidogrel 75 mg/Tag zur Thrombozytenaggregationshemmung.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) mit MR-Angiographie konnten zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung der Arteriitis temporalis keine frischen ischämischen Areale oder höhergradigen Stenosen nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich eine vaskuläre Leukenzephalopathie, die auf einen vorbekannten arteriellen Hypertonus zurückgeführt werden konnte. Weitere Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Klinisch-neurologischer Befund

Im Vordergrund standen eine Dysarthrie, eine Gangataxie und eine rechtsseitige gliedkinetische Ataxie mit Dysmetrie und Dysdiadochokinese. Zusätzlich fanden sich eine leichtgradige Hemiparese rechts und eine diskrete periphere Fazialisparese links. Der übrige neurologische und der internistische Befund waren unauffällig.

Diagnostik, Verlauf und Therapie

Eine native Computertomographie des Schädels bei Aufnahme erbrachte bis auf die MR-tomographisch vorbeschriebene vaskuläre Leukenzephalopathie keinen pathologischen Befund. Dopplersonographisch ergab sich bei jeweils pathologischen Spektren mit systolisch betonten Flüssen mit Anschlagphänomen im

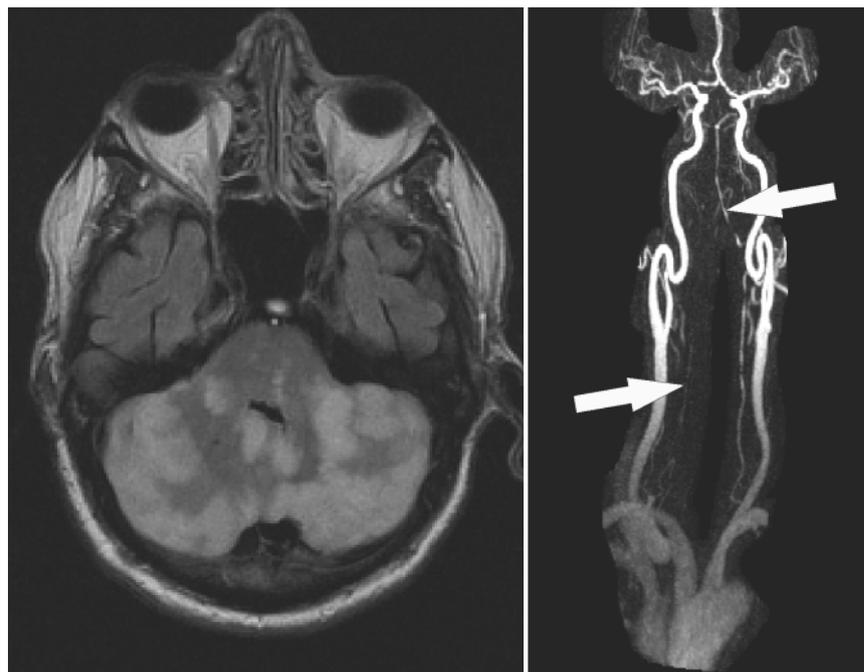


Abb. 1 ▲ MRT-Flair-Sequenzen mit multiplen frischen zerebellären und Hirnstammischämien. In der kontrastmittelunterstützten MR-Angiographie schwächliche, segmental hochgradig stenosierte Aa. vertebralis mit verschlossener distaler A. vertebrales rechts. Hochgradige Stenosen der proximalen A. basilaris

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



distalen Gefäßabschnitt der Verdacht auf hochgradige Vertebralisstenosen beidseits, wobei ein Verschluss nicht sicher abgegrenzt werden konnte. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) war mit 85 mm in der ersten und 155 mm in der zweiten Stunde erneut deutlich erhöht.

Unter der Annahme eines Rezidives der vorbekannten RZA mit Einbeziehung der Vertebralarterien wurde die Kortisondosis auf 500 mg/Tag Methyl-Prednisolon i. v. erhöht. Im Verlauf der nächsten 4 Tage nahm die Ataxie zu, es kam zu einem Verlust der Gehfähigkeit und Ausprägung einer Anisokorie rechts > links sowie eines „Down-beat-Nystagmus“. Begleitend entwickelte sich eine Pneumonie, so dass der Patient auf die Intensivstation unseres Hauses verlegt werden musste.

Trotz antibiotischer Therapie und PTT-wirksamer intravenöser Heparin-gabe verschlechterte sich der Zustand weiter mit Auftreten einer Oxygenierungsstörung, so dass eine invasive Beatmung notwendig wurde. Magnetresonanztomographisch stellten sich am 7. Tag nach Aufnahme ausgedehnte, raumfordernde Kleinhirn- und Ponsinfarkte dar. MR-angiographisch zeigten sich multiple, segmentale, hochgradige Stenosen der Arteria vertebralis links sowie ein distaler Vertebralisverschluss rechts (■ **Abb. 1**).

Aufgrund der klinischen Verschlechterung und des eindrucksvollen Befundes der zerebralen Bildgebung wurde die immunsuppressive Therapie eskaliert und 1 g Cyclophosphamid i. v. als Stoßtherapie verabreicht. Daraufhin besserte sich der Zustand des Patienten jedoch nur leichtgradig. Unter der antibiotischen Therapie war die Pneumonie rückläufig, so dass der Patient nach 3 Tagen invasiver Beatmung extubiert wurde und eine suffiziente Spontanatmung bestand.

Zwei Tage später jedoch kam es zu einem plötzlichen Atemstillstand mit konsekutivem zentralen Kreislaufversagen, welches eine notfallmäßige Reintubation notwendig machte. In einer erneuten Computertomographie des Schädels war nun eine nahezu komplette Infarzierung von Pons und Mittelhirn nachzuweisen. Der Patient verstarb zwei Tage später im kardiozirkulatorischen Versagen.

Nervenarzt 2005 · 76:1527–1531
DOI 10.1007/s00115-005-1927-4
© Springer Medizin Verlag 2005

S. Haas · T. Jürgens · B. Vatankhah · S. Schwarz · G. Schuierer · U. Bogdahn
A. Steinbrecher

Multiple Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet bei Arteriitis temporalis

Zusammenfassung

Berichtet wird über einen 73-jährigen Patienten mit vordiagnostizierter Arteriitis temporalis, der sich mit einer Parese des rechten Armes sowie einer Dysarthrie vorstellte. Eine entzündliche Mitbeteiligung der Vertebralarterien bei Riesenzellarteriitis (RZA) verursachte multiple zerebrale Ischämien im Bereich des vertebrobasilären Stromgebietes, die trotz intensiver immunsuppressiver Therapie zu einem zentralen Kreislaufversagen führten. Der Fall verdeutlicht, dass ein promptes Ansprechen der Symptome der RZA auf Ste-

roide nicht mit einer Remission des systemischen vaskulitischen Gefäßprozesses gleichzusetzen ist und die Reduktion der Steroiddosis nur sehr langsam erfolgen darf. Eine erhöhte Wachsamkeit für einen möglichen, initial okkulten Mitbefall hirnersorgender Gefäße dieser primär systemischen Vaskulitis ist geboten.

Schlüsselwörter

Arteriitis temporalis · Riesenzellarteriitis · Vertebralarterien · Immunsuppression · Vaskulitis

Multiple ischemic vertebrobasilar lesions in temporal arteritis

Summary

We report a 73-year-old patient with giant cell arteritis who presented with right arm paresis and dysarthria. Vasculitis of the vertebral arteries induced multiple ischemic cerebral lesions in the vertebrobasilar territory, ultimately leading to death despite intensive immunosuppressive therapy. This case illustrates that prompt relief from symptoms of giant cell arteritis upon steroid treatment does not

correspond to a remission of the vasculitic process itself. Clinicians should therefore be aware of the possible occult involvement of the vertebral or other major arteries.

Keywords

Temporal arteritis · Giant cell arteritis · Vertebral arteries · Immunosuppression · Vasculitis

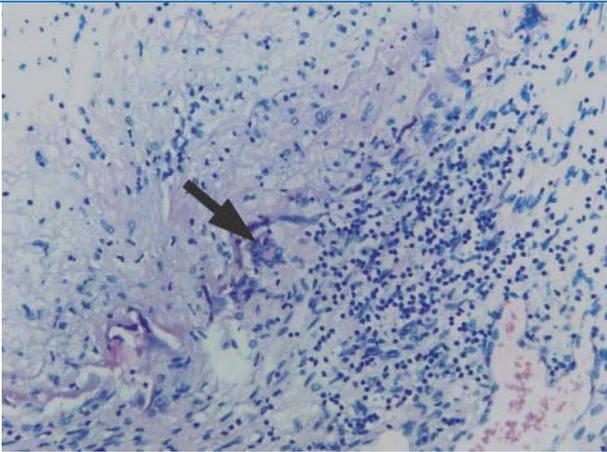


Abb. 2 ◀ **Histologischer Querschnitt durch die A. vertebralis. Man erkennt das überwiegend aus Lymphozyten bestehende Infiltrat mit Bildung von charakteristischen Riesenzellen (Pfeil)**

Befund bei Autopsie

In der Obduktion zeigten sich ausgedehnte postischämische Nekroseareale unterschiedlichen Alters in weiten Teilen von Kleinhirn und Hirnstamm. Die histologische Aufarbeitung der Vertebralarterien bestätigte den klinischen Verdacht einer RZA mit typischem segmentalen Befall dieser Arterien, der schon zuvor in der MR-Angiographie vermutet worden war. Bemerkenswerterweise war die Beteiligung der A. vertebralis auch im intrakraniellen Abschnitt nachweisbar (▣ **Abb. 2**).

Diskussion

Das frühe Auftreten eines Rezidives nach rascher Dosisreduktion der Steroidtherapie und der Befall der Vertebralarterien mit letztlich letalem Ausgang sind die besonderen Merkmale des hier vorgestellten Falles einer Riesenzellarteriitis.

Nach anfänglich typischer Symptomatik wurde bei dem Patienten mittels Biopsie der A. temporalis durch den histologischen Nachweis einer transmuralen, granulomatösen Entzündung mit Riesenzellen die RZA bewiesen. Die Biopsie wird empfohlen, da die Diagnose der RZA eine Steroidlangzeittherapie mit potenziell erheblichen Nebenwirkungen nach sich zieht. Die generelle Notwendigkeit einer Biopsie wird kontrovers diskutiert, ein negatives Ergebnis schließt die RZA nicht aus [1, 2].

In der Therapie wird bei Fehlen ophthalmologischer Symptome initial die Gabe von 60–100 mg Prednisolon pro Tag per os empfohlen, bei drohender Erblindung oder vital bedrohlichen Kompli-

kation auch empirisch eine anfängliche intravenöse Pulstherapie mit 500–1000 mg Prednisolon pro Tag [3]. Die Einleitung der Steroidtherapie muss insbesondere bei drohendem Visusverlust sofort, d. h. vor der Biopsie erfolgen. Steroide führen wie bei unserem Patienten meist innerhalb weniger Tage zu einer Verbesserung der Kopfschmerzen und der systemischen Symptome sowie einer Normalisierung des CRP. Diese rasche Besserung wird mit der ausgeprägten Inhibition des an einer Vielzahl von Entzündungsvorgängen beteiligten NFκB-Signalweges durch Steroide assoziiert. Die intramurale Gefäßentzündung, unterhalten durch eine lokale Interferon- γ - (IFN- γ -)Produktion aus T-Lymphozyten, ist dagegen relativ resistent gegenüber der Wirkung von Steroiden und kann trotz Langzeittherapie über Jahre persistieren [4]. Dieser Zusammenhang erklärt sowohl das Auftreten von Gefäßläsionen (Dissektionen, Infarkte) unter einer scheinbar ausreichenden Steroiddosis als auch die Beobachtung, dass die Biopsie der A. temporalis noch Wochen nach Beginn der Steroidtherapie eine hohe Sensitivität aufweist [5, 6].

Die Reduktion der Kortisondosis sollte erst dann beginnen, wenn der Patient wieder beschwerdefrei ist und Blutsenkungsgeschwindigkeit bzw. CRP wieder im Normbereich liegen, d. h. nach etwa 2–4 Wochen. Empfohlen wird ein Ausschleichen um maximal 10% der initialen Dosis alle 1–2 Wochen. Bei rascherem Ausschleichen kommt es gewöhnlich zu einem Rezidiv [1]. In dem beschriebenen Fall wurde die initiale Steroiddosis von 100 mg innerhalb von ca. 3 Wochen auf 30 mg/Tag Prednisolon reduziert.

Bereits die Erstbeschreiber Horton, Magath und Brown wiesen darauf hin, dass es sich bei der RZA um eine systemische Vaskulitis großer Arterien handelt [7]. Ihre häufigste Manifestation, die „Arteriitis temporalis“ oder „cranialis“, ist durch den Befall der Äste der A. carotis externa einschließlich der A. temporalis gekennzeichnet; gefürchtet ist der Befall intraorbitaler Gefäße, insbesondere der A. ophthalmica und ihrer Äste. Seltener sind Aortenbogen, Koronararterien, A. subclavia bzw. axillaris oder, in 10–15%, die Vertebralarterien mitbetroffen [8–10], seltener auch Aorta descendens oder renale, mesenteriale, iliakale oder spinale Arterien. In unserem Fall wurde das Rezidiv der RZA mit vaskulitischem Befall der Vertebralarterien nach Auftreten der Ischämien im Hirnstamm und Kleinhirn bei erneut deutlich erhöhter BSG zwar frühzeitig vermutet. Trotz sofortiger Erhöhung der Kortisontherapie und der konsekutiven Eskalation der Immunsuppression mit Cyclophosphamid konnte der fatale Verlauf jedoch nicht mehr entscheidend beeinflusst werden. Zerebrale Ischämien treten bei insgesamt etwa 4% der Patienten mit einer RZA auf [11], besonders häufig bei Beteiligung der Vertebralarterien [8, 10]. Der entzündliche Prozess befallt den extraduralen Anteil der A. vertebralis und kann sich bis etwa 5 mm intradural entlang der Lamina elastica interna erstrecken. Da die intrakraniellen Gefäße in der Regel keine Lamina elastica interna aufweisen, ist ein ausgeprägter vaskulitischer Befall dieser Gefäße (auch der A. basilaris) selten [12, 13]. Bei Befall der hirnversorgenden Gefäße hat die RZA eine hohe Letalität [14]. Obgleich die hochdosierte Steroidtherapie derartigen Komplikationen vorbeugen soll und bei bereits eingetretener Schädigung, z. B. akutem einseitigem Visusverlust, in erster Linie den verbliebenen Visus bewahren helfen soll, können zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich des akuten Visusverlustes auch noch nach Tagen nach Beginn einer Steroidtherapie auftreten. Der vorliegende Fall illustriert, dass bereits eingetretene zerebrale Infarkte (ebenso wie neuroophthalmologische ischämische Komplikationen) durch hochdosierte Steroide oder andere immunsuppressive Maßnahmen in der Regel schlecht beeinflussbar sind und auch hochpotente Immunsuppressiva die weitere Verschlech-

terung nicht immer aufhalten können. Über den erfolgreichen Einsatz von Cyclophosphamid, Standardimmunsuppressivum zur Behandlung systemischer Vasculitiden, als „Rescue-Therapie“ wird in Einzelfällen immer wieder berichtet [2, 14, 15]. Seine Wirksamkeit ist durch Studien bei der RZA aber nicht belegt.

Die unzureichende Wirkung immun-suppressiver Maßnahmen bei zerebrovasculären ischämischen Komplikationen der RZA ist nicht überraschend, da neben dem entzündlich-okkludierenden Prozess zusätzliche pathophysiologische Faktoren, wie Störungen der Hämodynamik und ein progredientes, raumforderndes Hirnödem gerade in der hinteren Schädelgrube die Perfusion zusätzlich einschränken und das Ausmaß der ischämischen Gewebeschädigung verstärken können. Diese Faktoren müssen im Rahmen eines intensiven Monitorings von Blutdruck, Kreislauf und Hirndruck berücksichtigt und symptomatisch therapiert werden. Aus diesen Gründen wurde in unserem Fall, wie auch von anderen Autoren diskutiert, eine begleitende PTT-wirksame Heparinisierung eingeleitet, die jedoch auf die Progredienz der Erkrankung keinen Einfluss zu haben schien [2, 3]. Auf die Gabe von Azetylsalicylsäure (ASS) wurde aufgrund einer Ulkusanamnese bei dem Patienten verzichtet. Wahrscheinlich ist jedoch die additive Gabe von ASS bei der RZA von Vorteil. Kürzlich wurde berichtet, dass Patienten, die aufgrund einer koronaren Herzerkrankung mit niedrigen ASS-Dosen behandelt wurden, nach Auftreten einer RZA unter Steroiden signifikant seltener ischämische Komplikationen entwickelten als nicht mit ASS behandelte [16]. Interessanterweise inhibiert ASS in hoher Dosis (entsprechend 1 g/Tag) in tierexperimentellen Arbeiten neben der Thrombozytenaggregationshemmung auch die für die Persistenz der granulomatösen Entzündung entscheidende intramurale IFN- γ -Produktion [4]. Während die additive Gabe von niedrig dosiertem ASS auf Grundlage der verfügbaren Daten sinnvoll erscheint [17], müssen Wirkung und Risiken hoher ASS-Dosen zur Behandlung der RZA im Rahmen klinischer Studien erprobt werden.

Fazit für die Praxis

Die RZA kann grundsätzlich jedes größere Gefäß befallen. Rezidivierende, evtl. bilaterale Hirnstamminfarkte bei Patienten über 50 Jahre, die zusätzlich Kopfschmerzen, Gewichtsverlust und/oder eine stark erhöhte BSG bzw. CRP aufweisen, müssen unbedingt an eine RZA mit Beteiligung des vertebrobasilären Stromgebietes denken lassen. Eine Steroidtherapie muss prompt begonnen werden; bei klinischer oder laborchemischer Verschlechterung unter bestehender Therapie muss ihre Dosis erhöht werden. Die Reduktion der Steroiddosis ist nur sehr langsam und unter engmaschiger klinischer Kontrolle und des Verlaufes von BSG und CRP möglich. Bei Fehlen von Kontraindikationen sollte im Akutstadium additiv der Einsatz von ASS erwogen werden. Bei einer sekundären Verschlechterung sollte die Eskalation der Immunsuppression frühzeitig erwogen werden; ihr Nutzen ist jedoch nicht belegt.

Korrespondierender Autor

Dr. S. Haas



Klinik und Poliklinik
für Neurologie,
Universität Regensburg,
Universitätsstraße 84,
93053 Regensburg, Deutschland
E-Mail: sebastian.haas@medbo.de

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

1. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. (2002) Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347:261–271
2. Melms A (2003) Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (eds) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart, S 399–404
3. Hetzel A, Schmidt D, Melms A (2002) Arteriitis cranialis. In: Diener HC (ed) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart
4. Weyand CM, Goronzy JJ (2003) Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 349:160–169
5. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG et al. (1994) How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 120:987–992
6. Ray-Chaudhuri N, Kine DA, Tijani SO et al. (2002) Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 86:530–532

7. Horton BT, Magath TB, Brown GE (1932) An undescribed form of arteritis of temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 7:700–701
8. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW et al. (1975) Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 83:806–812
9. Reinhard M, Schmidt D, Schumacher M et al. (2003) Involvement of the vertebral arteries in giant cell arteritis mimicking vertebral dissection. *J Neurol* 250:1006–1009
10. Thielen KR, Wijidicks EF, Nichols DA (1998) Giant cell (temporal) arteritis: involvement of the vertebral and internal carotid arteries. *Mayo Clin Proc* 73:444–446
11. Caselli RJ, Hunder GG (1994) Neurologic complications of giant cell (temporal) arteritis. *Semin Neurol* 14:349–353
12. Wilkinson IM, Russell RW (1972) Arteries of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 27:378–391
13. Sheehan MM, Keohane C, Twomey C (1993) Fatal vertebral giant cell arteritis. *J Clin Pathol* 46:1129–1131
14. Ruegg S, Engelter S, Jeanneret C et al. (2003) Bilateral vertebral artery occlusion resulting from giant cell arteritis: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 82:1–12
15. Buttner T, Heye N, Przuntek H (1994) Temporal arteritis with cerebral complications: report of four cases. *Eur Neurol* 34:162–167
16. Neshar G, Berkun Y, Mates M (2004) Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 50:1332–1337
17. Hellmann DB (2004) Low-dose aspirin in the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 50:1026–1027